

• 临床检验研究论著 •

ECT 联合 NSE、NTx、BSP 检测对肺癌骨转移的诊断价值

李文兵, 刘 跃, 王 鹏, 张吉才[△]

(湖北医药学院附属太和医院检验科, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨放射性核素骨显像(ECT)联合神经元特异性烯醇化酶(NSE)、I 型胶原交联氨基末端肽(NTx)、骨涎蛋白(BSP)诊断肺癌骨转移的价值。方法 随机选取行 ECT 的肺癌患者 82 例为实验组, 根据是否发生骨转移分为骨转移组(≤ 2 个骨转移灶, > 2 个骨转移灶)和无骨转移组; 另选 30 例健康体检者为对照组, 应用罗氏 Cobas601 全自动化学发光仪、ELISA 法分别检测外周血清中 NSE、BSP、NTx 的含量。结果 实验组血清中 NSE、BSP、NTx 含量明显高于对照组($t=6.47, 4.92, 6.88$; $P<0.01$)。实验组中 ECT 显示发生骨转移 45 例(骨转移组), 显像正常无骨转移 37 例(无骨转移组), 骨转移组与无骨转移组的基本情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。无骨转移组 NSE、NTx、BSP 的含量均高于对照组, 差异无统计学意义($t=0.8, 1.28, 1.34$, $P=0.43, 0.20, 0.18$); 骨转移组血清相关指标含量明显高于对照组($t=9.13, 9.47, 9.99$, $P<0.01$)。小于或等于 2 个骨转移灶患者的 NSE、BSP、NTx 水平明显低于大于 2 个骨转移灶患者的血清相关指标水平($t=2.28, 2.61, 2.65$, $P=0.028, 0.012, 0.014$)。ECT 联合外周血清相关指标含量检测的敏感性和特异性可以达到 98.3% 和 95.5%。结论 ECT 联合血清中 NSE、BSP、NTx 水平检测可以提高肺癌骨转移的检出率。

关键词:放射性核素显像; 肺肿瘤; 磷酸丙酮酸水合酶; 骨肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.24.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)24-2982-02

ECT combined with detection of NSE, NTx, BSP in diagnosis of bone metastasis for lung cancer

Li Wenbing, Liu Yue, Wang Peng, Zhang Jicai[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Taihe Hospital,

Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To explore the value on ECT combined with detection of NSE, NTx, BSP in diagnosis of bone metastasis for lung cancer. Methods Random select the row of 82 cases of patients with lung cancer ECT for the experimental group, according to whether happen bone bone metastases are divided into groups(≤ 2 bone metastases, > 2 bone metastases), and no bone metastasis group; The other 30 cases of healthy physical examination person as control group, the application of Roche Cobas601 automatic chemiluminescence meter, ELISA method measured the level of serum NSE, BSP, NTx. Results Serum NSE, BSP, NTx levels in experimental group were significantly higher than those in controls($t=6.47, 4.92, 6.88$; $P<0.01$); ECT show bone metastasis 45 cases, normal imaging 37 cases, the basic situation of the bone metastasis group and no bone metastasis group is no statistically significant differences($P>0.05$); The serum tumor marker levels in patients without osseous metastasis were only insignificantly higher than those in controls($t=0.8, 1.28, 1.34$, $P=0.43, 0.20, 0.18$). The serum levels of NSE, BSP, NTx in patients osseous metastasis were significantly higher than those in controls($t=9.13, 9.47, 9.99$, $P<0.01$). the levels in patients with more than 2 bone lesions were significantly higher than those in patients with only one or two bone lesions($t=2.28, 2.61, 2.65$, $P=0.028, 0.012, 0.014$). ECT joint correlation markers detection sensitivity and specificity is 98.3% and 95.5%. Conclusion ECT combined with NSE, NTx, BSP can improve the detection rate of bone metastasis for lung cancer.

Key words: radionuclide imaging; lung neoplasms; phosphopyruvate hydratase; bone neoplasms

肺癌是人类常见的恶性肿瘤, 发展中国家男性发病率和死亡率位于所有恶性肿瘤的第 1 位, 女性位于第 3 位^[1], 其转移途径包括直接蔓延、淋巴途径、血液途径。通常癌细胞可直接侵犯肺静脉而后经左心随大循环血流而转移到全身各处器官如常见的肝、骨骼、脑等。肺癌的骨转移给患者带来不同程度疼痛且影响其生活质量。所以, 早期诊断肺癌的骨转移对评估预后和治疗方案的制定有重要的临床价值。本研究探讨放射性核素骨显像(ECT)联合神经元特异性烯醇化酶(NSE)、I 型胶原交联氨基末端肽(NTx)、骨涎蛋白(BSP)诊断肺癌骨转移的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 1 月至 2012 年 5 月经病理

学诊断确诊为肺癌的患者 82 例为实验组, 年龄 41~70 岁, 平均(51.4 ± 12.1)岁。30 例健康体检者为对照组, 年龄 33~67 岁, 平均(44.7 ± 15.3)岁。对照组的血、尿常规, 肝、肾功能以及相关激素分析指标均在正常范围, 排除其他重要脏器疾病。

1.2 仪器与试剂 (罗氏公司)Cobas601 全自动化学发光仪及配套试剂; BSP 检测采用加拿大 Bio-Wen 公司 BSP 试剂; NTx 检测采用美国 Ostex International 公司 NTx 试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集方法 实验组行 ECT 前 2 周内留取外周血标本 5 mL, 对照组体检当日清晨采集空腹外周血标本 5 mL, 两组离心取血清并置于 -60°C 冰柜保存待测。

[△] 通讯作者, E-mail: jicaizhang@hotmail.com.

1.3.2 NSE、BSP、NTx 的检测 NSE 采用全自动化学发光仪进行检测,检测数值大于 18.3 $\mu\text{g/L}$ 为阳性;BSP、NTx 采用 ELISA 法检测,步骤及结果判断均参照试剂说明书进行操作。

1.3.3 ECT 操作及骨转移阳性判断标准 行 ECT 前由专业人员给实验组患者静脉注射^{99m}TC-MDP1110MBq (30mCi),3~4 h 后排空小便行前后位 ECT 检测,先采取低能高分辨平行孔准直器进行采集,必要时进行局部显像或局部断层显像。结果由 2 名以上医生联合做出判断。骨转移阳性判断标准为显像图中见到 2 个以上部位异常的放射性缺损灶或浓集灶,排除外伤等良性病变;2 个以下病灶进行图像融合,病灶部位位于椎弓根或病灶处为溶骨性改变。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组骨显像结果 82 例肺癌患者行 ECT 显示发生骨转移 45 例(骨转移组),显像正常无骨转移 37 例(无骨转移组),骨转移组与无骨转移组的基本情况如年龄、绝经年龄、体力状况等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组 NSE、BSP、NTx 含量比较 见表 1。

表 1 各组血清中 NSE、BSP、NTx 含量比较				
组别	<i>n</i>	NSE($\mu\text{g/L}$)	BSP(ng/mL)	NTx(nmol/L)
对照组	30	13.56 \pm 2.62	24.27 \pm 8.63	10.18 \pm 4.14
骨转移组	45	26.54 \pm 8.98 [△]	42.82 \pm 8.09 [△]	27.76 \pm 10.66 [△]
无骨转移组	37	14.21 \pm 4.06*	27.07 \pm 9.10*	11.43 \pm 3.44*

△: $P < 0.01$; *: $P > 0.05$,与对照组比较。

2.3 骨转移灶 NSE、BSP、NTx 含量比较 见表 2。

表 2 骨转移灶 NSE、BSP、NTx 含量比较				
骨转移灶	<i>n</i>	NSE($\mu\text{g/L}$)	BSP(ng/mL)	NTx(nmol/L)
≤ 2	18	22.97 \pm 7.05	39.43 \pm 5.89	23.07 \pm 10.52
> 2	27	28.92 \pm 9.46	45.08 \pm 8.65	30.89 \pm 9.71
<i>t</i>	—	2.28	2.61	2.56
<i>P</i>	—	0.028	0.012	0.014

—:无数据。

2.4 ECT 联合血清相关指标诊断肺癌骨转移的效果分析 见表 3。

表 3 ECT 联合血清相关指标诊断肺癌骨转移效果分析(%)				
项目	ECT	ECT+NSE	ECT+NSE+NTx	ECT+NSE+NTx+BSP
敏感度	60.0	83.3	91.7	98.3
特异度	59.1	68.2	86.4	95.5
准确度	59.8	79.3	90.2	97.6

3 讨 论

NSE 是烯醇化酶的异构体,参与糖的酵解,存在于神经元及神经来源的细胞中,是小细胞肺癌和神经母细胞瘤的首选标志物^[2]。肺癌组织中 NSE 的含量是正常肺组织的 3~35 倍。NTx 是 I 型胶原纤维分子间交联物质,是诊断骨吸收破坏特

异性最高的指标^[3]。肺癌细胞骨转移可以通过血行转移途径种植于骨髓、使得骨髓胶原降解,而 NTx 可以反映骨胶原的破坏速率,因此肺癌骨转移患者可以出现较早外周血中 NTx 水平的增高,在区分早期有无骨转移方面有较高的临床价值^[4-5]。

BSP 是一种酸性糖蛋白,参与细胞黏附和转移、信号识别等^[6]。有研究表明,高表达 BSP 的乳腺癌细胞具有较高的骨条黏附能力和血管侵袭力^[7],高表达 BSP 的破骨细胞可以通过自分泌的方式促进破骨细胞的分化,并最终促进乳腺癌的溶骨型转移^[8]。Papotti 等^[9]证实 BSP 是非小细胞肺癌患者独立的预后不良因素。而术前血清有 BSP 高水平患者在术后 1 年内发生骨转移风险相当高^[10]。

本研究显示肺癌骨转移组外周血清中 NSE、BSP、NTx 的水平明显高于对照组,而无骨转移组血清相关指标含量均高于对照组,差异无统计学意义,表明外周血清相关指标含量检测对判断肺癌有无发生骨转移有一定的指导意义,可以作为是否发生骨转移的有效指标。并且随着骨转移数目的增加血清中的含量逐步增高,表明与病情的进展也有一定的关系,提示这些指标不仅作为肺癌骨转移诊断的生物学标记,还可以作为骨溶解严重程度的检测指标。但每个指标的检测所得到的敏感性和特异性不尽相同,均有各自的局限性。ECT 联合外周血清相关指标含量检测的敏感性和特异性可以达到 98.3% 和 95.5%,并且外周血容易获取,血清中相关指标含量也容易测定,可以对肺癌进行监测,尽量早发现,也避免了多次行 ECT 给患者带来痛苦。总之,ECT 联合血清中 NSE、BSP、NTx 水平检测可以提高肺癌骨转移的检出率,具有一定的临床使用价值。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase [J]. BJU Int, 2001, 88(3): 226-230.

[3] Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(3): 549-583.

[4] Jae Ho Chung, Moo Suk Park, Young Sam Kim, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer[J]. Yonsei Med J, 2005, 46(3): 388-393.

[5] Zhao YY, Xue C, Hou X, et al. Changes of bone resorption marker (NTX) in chemotherapy plus zoledronic acid versus chemotherapy alone for nasopharyngeal cancer patients with bone metastases [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(6): 848-853.

[6] Detry C, Wahregny D, Quartresooz P, et al. Detection of bone sialoprotein in human (pre) neoplastic lesions of the uterine cervix [J]. Calcif Tissue Int, 2003, 73(1): 9-14.

[7] 杜红延, 王捷, 杨静, 等. 骨唾液蛋白(BSP)高稳定表达对乳腺癌骨转移的促进作用[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(8): 815-817.

[8] Tu Q, Zhang J, Fix A, et al. Targeted overexpression of BSP in osteoclasts promotes bone metastasis of breast(下转第 2985 页)

统计学意义。

2 结 果

病毒性脑炎组、细菌性脑膜炎组、结核性脑膜炎组、脑出血组 4 组 PCT 相互比较, $P>0.05$ 。脑出血组 CRP 与其他 3 组比较, $P<0.05$; 细菌性脑膜炎组 CRP 与病毒性脑炎组、结核性脑膜炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$ 。见表 1。

表 1 4 组 PCT、CRP 测定结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
病毒性脑炎组	32	0.164±0.092	4.36±1.44
细菌性脑膜炎组	38	0.147±0.095	5.14±1.52*
结核性脑膜炎组	33	0.144±0.089	4.22±1.49
脑出血组	41	0.152±0.096	6.36±1.60 [#]

*: $P<0.05$, 与病毒性脑炎组、结核性脑膜炎组比较; [#]: $P<0.05$, 与其他 3 组比较。

3 讨 论

PCT 是甲状腺 C 细胞分泌的蛋白质, 由 116 个氨基酸组成的无激素活性的降钙素(CT)前体物。相对分子质量 13 000, 在全身细菌感染后 4 h 即可检测到, 6 h 急剧上升并在 6~24 h 维持该水平, 其不会降解为降钙素, 不受体内激素水平的影响, 稳定性好, 体内半衰期为 25~30 h^[6], 内毒素可刺激降钙素原的释放。C 反应蛋白是在细胞因子 IL-6 家族诱导下, 在肝脏迅速合成的一种急性时相蛋白, 由 5 个完全相同的亚单位构成, 每个亚单位含 206 个氨基酸残基, 相对分子质量 23 017。除细菌感染外, 手术、排斥反应等均可引起 C 反应蛋白升高。

本研究采用电化学发光法检测血清降钙素原, 仪器、试剂、校准品以及质控品均为罗氏公司配套产品, 无论灵敏度准确度都比以前的半定量固相免疫测定、免疫荧光法等方法测定降钙素原高。而采用自动生化分析仪免疫透射比浊法测定 C 反应蛋白, 不需要另配专用的特定蛋白仪, 更利于基层医院检测。

本实验降钙素原在病毒性脑炎、细菌性脑膜炎、结核性脑膜炎患者脑脊液中含量比较无显著统计学差异。与汪明明等^[1]结果相符, 而与毕鹏翔等^[7]结果不一致, 本研究诱发 PCT 产生的主要原因是机体对细菌内毒素的反应^[8], 病毒性脑膜炎和结核性脑膜炎病原体无内毒素, 因而脑脊液降钙素原与脑出血组比较无显著统计学意义。与毕鹏翔等^[7]研究产生结果不一致的原因可能采集脑脊液病程不同, 病情严重程度不一以及检测方法学存在差异, 尤其细菌性脑膜炎, 不同种类细菌可能刺激机体产生降钙素原水平有差异。

本实验 C 反应蛋白在脑出血患者脑脊液中含量比病毒性

脑炎、细菌性脑膜炎以及结核性脑膜炎高, 颅内感染疾病中细菌性脑膜炎含量高, 究其原因, 可能 C 反应蛋白分子量大, 不容易通过血脑屏障, 当血脑屏障严重受损时, 脑脊液中 C 反应蛋白才会升高。研究血清 C 反应蛋白与脑脊液 C 反应蛋白比值比单独测定脑脊液 C 反应蛋白更有价值。

因此, 颅脑疾病脑脊液标本检测降钙素原、C 反应蛋白虽有一定价值, 但不应作为常规生化指标检查^[9-11]。尤其降钙素原, 其检测成本高, 本实验显示其在各种常见颅脑疾病脑脊液中含量无显著统计学意义。

参考文献

[1] 汪明明, 崔速南, 孙玉秋, 等. 血清和脑脊液降钙素原检测对中枢神经系统感染的诊断意义[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(2): 100-101.

[2] 潘丹丹, 孙明明, 越敏, 等. 53 例儿童中枢神经系统感染血清及脑脊液降钙素原检测的临床意义探讨[J]. 贵州医药, 2007, 31(8): 692-694.

[3] 李强, 黄月艳, 林娜, 等. 化脓性脑膜炎患儿血清及脑脊液中 C 反应蛋白变化及临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(3): 171-172.

[4] 韩汝政, 李化伟, 耿正顺, 等. 脑损伤后脑脊液和血清中 C 反应蛋白动态变化的临床意义[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(22): 1593-1594.

[5] 郝丽萍. 脑脊液免疫球蛋白和 C 反应蛋白检测在 4 种颅内疾病的临床意义[J]. 中国医药与临床, 2010, 10(11): 1313.

[6] Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin[J]. Physiol Res, 2000, 49(Suppl1): S57-61.

[7] 毕鹏翔, 郭艳芹, 周小莉, 等. 降钙素原在成人中枢神经系统感染中的应用价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(4): 21-23.

[8] Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis[J]. Crit Care Med, 1998, 26(6): 1001-1006.

[9] 刘骥. 血清中 CRP 和 NSE 对颅脑损伤患者预后判断的价值[J]. 中国现代医生, 2011, 49(34): 79-80.

[10] 张明洁, 程静, 门诚虹, 等. 不同程度颅脑外伤患者白细胞计数、超敏 C 反应蛋白和总胆固醇水平变化[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1): 49-50.

[11] 詹爱霞, 钱定良, 姜丽萍. 严重颅脑外伤患者血清降钙素原检测的临床意义[J]. 江西医学检验, 2006, 24(3): 235-236.

(收稿日期: 2012-06-12)

(上接第 2983 页)

cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2009, 218(1): 135-145.

[9] Papotti M, Kalebic T, Volante M, et al. Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in resectable non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(30): 4818-4824.

[10] Choi YJ, Lee JY, Lee SJ, et al. Determination of osteogenic or adipogenic lineages in muscle-derived stem cells(MDSCs) by a collagen-binding peptide(CBP) derived from bone sialoprotein(BSP) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(2): 326-332.

(收稿日期: 2012-06-19)